






QUINOXALINE IN TRIPLE COMBINATION WITH PROTEASE INHIBITORS AND REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS AS MEDICINES FOR TREATING AIDS**Patent number:** WO9832442**Publication date:** 1998-07-30**Inventor:** KLEIM JOERG-PETER (DE); BLUNCK MARTIN (DE); RIESS GUENTER (DE); PAESSENS ARNOLD (DE); ROESNER MANFRED (DE)**Applicant:** KLEIM JOERG PETER (DE); BLUNCK MARTIN (DE); RIESS GUENTER (DE); BAYER AG (DE); PAESSENS ARNOLD (DE); ROESNER MANFRED (DE)**Classification:****- international:** A61K31/495; A61K31/70; A61K45/06**- european:** A61K45/06**Application number:** WO1998EP00197 19980115**Priority number(s):** DE19971003131 19970129**Also published as:** EP0977570
 DE1970313**Cited documents:** EP0728481
 EP0657166
 EP0509398

Abstract not available for WO9832442

Abstract of correspondent: **DE19703131**

The invention relates to the use of quinoxalines in triple combination with protease inhibitors and reverse transcriptase inhibitors as medicines for treating AIDS and/or HIV infections.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 31/495, 31/70, 45/06 // (A61K 31/70, 31:495)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/32442 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Juli 1998 (30.07.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00197 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Januar 1998 (15.01.98) (30) Prioritätsdaten: 197 03 131.5 29. Januar 1997 (29.01.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PAESSENS, Arnold [DE/DE]; Stresemannstrasse 51, D-42781 Haan (DE). BLUNCK, Martin [DE/DE]; Am Ringelbusch 21, D-42113 Wuppertal (DE). RIESS, Günter [DE/DE]; Im Höhlchen 44, D-65795 Hattersheim (DE). KLEIM, Jörg-Peter [DE/DE]; Ulmenstrasse 45, D-65527 Niedernhausen (DE). RÖSNER, Manfred [DE/DE]; Altkönigblick 8, D-65817 Eppstein (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: QUINOXALINE IN TRIPLE COMBINATION WITH PROTEASE INHIBITORS AND REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS AS MEDICINES FOR TREATING AIDS (54) Bezeichnung: CHINOXALINE IN DREIER-KOMBINATION MIT PROTEASEINHIBITOREN UND REVERSE TRANSKRIPTA- SEINHIBITOREN ALS ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON AIDS (57) Abstract The invention relates to the use of quinoxalines in triple combination with protease inhibitors and reverse transcriptase inhibitors as medicines for treating AIDS and/or HIV infections. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Chinoxalinen in Dreier-Kombination mit Proteaseinhibitoren und Reverse Transkriptaseinhibitoren als Arzneimittel zur Behandlung von AIDS und/oder HIV-Infektionen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

CHINOXALINE IN DREIER-KOMBINATION MIT PROTEASEINHIBITOREN UND REVERSE TRANSKRIPTASEINHIBITOREN ALS ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON AIDS

5 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Chinoxalinen in Dreier-Kombination mit Proteaseinhibitoren und Reverse Transkriptaseinhibitoren als Arzneimittel zur Behandlung von AIDS und/oder HIV-Infektionen.

Das Virus der humanen Immundefizienz (HIV) verursacht eine persistent-progrediente, chronische Erkrankung. HIV zerstört das Immunsystem (erworbene Immunschwäche Syndrom, AIDS) und das zentrale und periphere Nervensystem. Daneben werden vielfältige andere klinische Manifestationen im ARC / AIDS-Krankheitsbild durch das HIV-Virus mitverursacht - insbesondere opportunistische Infektionen (O.I.), hervorgerufen durch andere Viren, wie z.B. Herpesviren (HSV I und II), Cytomegalovirus (CMV) oder
10 O.I., hervorgerufen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten.
15

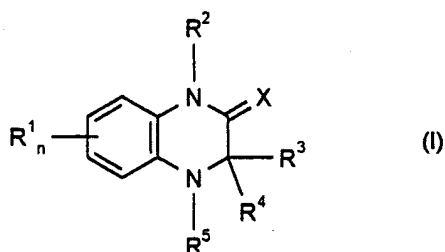
HIV gehört zur Familie der Retroviren; eine der wesentlichen und im Vermehrungszyklus essentiellen enzymatischen Aktivitäten dieser Viren ist die Protease (Huff, J.R.; J. Med. Chem. (1991), 34, 2305-2314). Kleinmolekulare peptidische und nicht peptidische Analoga der natürlichen Substrate der Protease hemmen die Replikation des HIV (Roberts, N.A. et al., Science (1990) 248, 358 - 361; Lam, P.Y.S. et al., Science (1994), 263, 380-384) in vitro und in vivo.
20

Analoga der natürlichen Substrate der Reversen Transkriptase wie z.B. Azidothymidin (AZT), Dideoxycytidin (DDC), Dideoxyinosin (DDI) und 3'-Thiacytidin (Lamivudine) hemmen die Replikation des HIV in vitro und in vivo. AZT dient z.B. zur Behandlung von ARC / AIDS-Kranken. Die Langzeittherapie von HIV infizierten Patienten mit AZT geht jedoch mit einer Knochenmarkstoxizität einher; darüberhinaus entstehen AZT-resistente Virusisolate. Unverträglichkeiten wie z.B. eine periphere Neuropathie werden von einigen Patienten berichtet, die mit DDC oder DDI behandelt wurden. Neue Hemmstoffe für die
25
30 verträgliche und wirksame Therapie sind daher erforderlich.

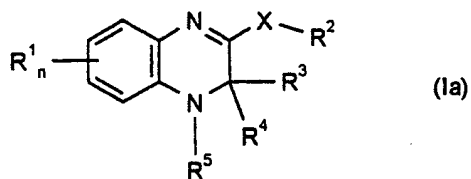
Die nunmehr aufgefundene Dreier-Kombination von Chinoxalinen mit Protease-Inhibitoren und Reverse Transkriptase Inhibitoren ist neu und ihre synergistische Wirkung auf die Vermehrung des HIV beim Einsatz in der Bekämpfung von AIDS oder HIV-Infektionen wesentlich besser als der Stand der Technik.

5

Es wurde jetzt gefunden, daß Chinoxaline der allgemeinen Formel (I)



10 sowie deren tautomere Formen der allgemeinen Formel (Ia)



in welchen

15

- 1) n null,
eins,
zwei,
drei,
20 oder vier,

die einzelnen Substituenten

- 5 R¹ unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethyl, Tri-
fluormethoxy, Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl, C₅-C₈- Cycloalkyl, C₁- C₆-Alkoxy,
(C₁-C₆-Alkoxy)-(C₁-C₄-alkoxy), C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl,
C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Nitro, Amino, Azido, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-
alkyl)amino, Piperidino, Morpholino, 1-Pyrrolidinyl, 4-Methylpiperazinyl,
Thiomorpholino, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-
Acyloxy, C₁-C₆-Acylamino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy, (C₁-C₆-Alkyl)-
oxycarbonyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl
- 10 oder
- einen mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituierten
Phenyl-, Phenoxy-, Phenoxy-carbonyl-, Phenylthio-, Phenylsulfinyl,
Phenylsulfonyl-, Phenoxy-sulfonyl-, Phenylsulfonyloxy-, Anilinosulfonyl,
15 Phenylsulfonylamino, Benzoyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylrest,
- wobei R⁶
- 20 Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro,
Amino, Azido, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-
Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylamino,
Di(C₁-C₆-alkyl)-amino, (C₁-C₆-Alkyl)-oxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, 2-,
3- oder 4-Pyridyl sein kann,
- 25 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Picolyl, Cyclopropyl oder Isopro-
penyloxycarbonyl und
- R⁵ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, C₁-C₆-Acyloxy, Cyano,
Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-Alkyl)amino, Arylamino, C₁-C₆-
30 Acylamino, C₁-C₈-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor,

Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

5

C₂-C₈-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁ - C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, (C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

10

C₃-C₈-Allenyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-alkoxy, Oxo, Phenyl; C₃-C₈-Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, (C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

15

C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

20

C₃-C₈-Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

25

30

- 5 (C₃-C₈-Cycloalkyl)-(C₁-C₄-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;
- 10 (C₃-C₈-Cycloalkenyl)-(C₁-C₄-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;
- 15 C₁-C₆-Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;
- 20 C₂-C₈-Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;
- (C₃-C₈-Cycloalkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;
- 25 (C₅-C₈-Cycloalkenyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;
- (C₃-C₈-Cycloalkyl)-(C₁-C₃-alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

(C₅-C₆-Cycloalkenyl)-(C₁-C₃-alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

5 C₁-C₈-Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)-amino,
C₁-C₄-Alkylthio;

10 C₂-C₈-Alkenyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

C₂-C₈-Alkinyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

15 C₁-C₈-Alkylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

C₂-C₈-Alkenylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

20 C₁-C₈-Alkylamino- und Di(C₁-C₈-alkyl)aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

25 Pyrrolidin-1-yl, Morpholino-, Piperidino-, Piperazinyl-, oder 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₄-Acyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, oder Phenyl;

C₂-C₈-Alkenylamino- und Di(C₁-C₆-alkenyl)aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

30

C₁-C₆-Alkylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

5 C₁-C₆-Alkenylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

oder mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl), (Arylthio)carbonyl, (Arylthio)thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylaminocarbonyl, (Arylamino)thio-carbonyl, Arylalkylaminocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, 10 Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, Aryl(alkylthio)carbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 5 C-Atome enthalten kann und R⁶ wie oben definiert ist

15 oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, (Heteroarylthio)carbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylalkyloxycarbonyl, Heteroaryl(alkylthio)carbonyl, Heteroarylalkylaminocarbonyl, wobei der Alkylrest 20 jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy 25 C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

C₂-C₈-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy

C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

5 C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

10 C₃-C₈-Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

15 mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R⁶ wie oben definiert ist,

20 R³ und R⁴ können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 8 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, C₁-C₆-Alkoxy, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann,

25 X bedeutet Sauerstoff, Schwefel, Selen oder substituierten Stickstoff N-R², worin R² die oben gegebenen Bedeutungen haben kann

30 in Kombination mit Proteaseinhibitoren und Reverse Transkriptaseinhibitoren zur Verwendung als Arzneimittel bei der Bekämpfung von AIDS und HIV-Infektionen sehr gut geeignet sind.

Die in den vorangegangenen Definitionen genannten Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Sofern nicht anders definiert, enthalten sie vorzugsweise 1-8, besonders bevorzugt 1-6, insbesondere 1-4 C-Atome. Beispiele sind die
5 Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 1-Methylethyl-, Butyl-, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl-, 1,1-Dimethylethylgruppe und ähnliche.

Die in den vorangegangenen Definitionen genannten Alkenylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein und enthalten 1 bis 3 Doppelbindungen. Sofern nicht
10 anders definiert, enthalten diese Gruppen vorzugsweise 2-8, insbesondere 2-6 C-Atome. Beispiele sind die 2-Propenyl-, 1-Methylethenyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 3-Methyl-2-butenyl; 2,3-Dimethyl-2-butenyl; 3,3-Dichlor-2-propenyl, Pentadienylgruppe und ähnliche.

15 Die in den vorangegangenen Definitionen genannten Alkynylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein und enthalten 1 bis 3 Dreifachbindungen. Sofern nicht anders definiert, enthalten sie vorzugsweise 2-8, besonders bevorzugt 3-6 C-Atome. Beispiele sind die 2-Propinyl- und 3-Butinylgruppe und ähnliche.

20 Die in den vorangegangenen Definitionen genannten Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen enthalten, sofern nicht anders definiert, vorzugsweise 3-8, besonders bevorzugt 4-6 C-Atome. Beispiele sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexyl- oder Cyclohexenylgruppe.

25 Die in den vorangegangenen Definitionen genannten Acylgruppen können aliphatisch, cycloaliphatisch oder aromatisch sein. Sofern nicht anders definiert, enthalten sie vorzugsweise 1-8, besonders bevorzugt 2-7 C-Atome. Beispielhafte Acylgruppen sind die Formyl-, Acetyl-, Chloracetyl-, Trifluoracetyl-, Hydroxyacetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Isobutyryl-, Pivaloyl-, Cyclohexanoyl- oder Benzoylgruppe.

Die in den vorausgegangenen Definitionen genannten Arylgruppen sind vorzugsweise aromatische Gruppen mit 6-14 C-Atomen, insbesondere mit 6-10 C-Atomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl.

5 In den obengenannten heterocyclischen Ringen bzw. Heteroarylgruppen kommen als Heteroatome insbesondere zum Beispiel O, S, N in Betracht, wobei im Falle eines an dieser Stelle gesättigten N-haltigen Ringes N-Z vorliegt, worin Z, H oder R⁵ mit den jeweiligen oben beschriebenen Definitionen bedeutet.

10 Soweit nicht anders definiert, haben die heterocyclischen Ringe vorzugsweise 1-13 C-Atome und 1-6 Heteroatome, insbesondere 3-9 C-Atome und 1-4 Heteroatome.

Für die in den vorangegangenen Definitionen genannten Heteroarylgruppen kommen beispielsweise heteroaromatische Reste wie 2- oder 3- Thienyl, 2- oder 15 3-Furyl, 2-, 3- oder 4- Pyridyl, Pyrimidyl, Indolyl, Chinolyl oder Isochinolyl in Frage.

Die in den vorausgegangenen Definitionen aufgeführten Aralkylgruppen sind beispielsweise Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl oder Styryl.

20

Die obengenannten Substituenten R¹ bis R⁵ sind vorzugsweise 3-fach, besonders bevorzugt 2-fach, insbesondere einfach mit den jeweils angegebenen Substituenten substituiert.

25 Für die jeweiligen zusammengesetzten Substituentendefinitionen (wie z.B. Arylalkoxycarbonyl) sind die zuvor als bevorzugt beschriebenen Bereiche für die einzelnen Substituenten ebenfalls bevorzugt.

In Abhängigkeit von den verschiedenen Substituenten können Verbindungen der 30 Formeln I und Ia mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind deshalb sowohl die reinen Stereoisomeren als auch Mischungen derselben, wie z. B. das zugehörige Racemat.

- 5 Die reinen Stereoisomeren der Verbindungen der Formeln I und Ia lassen sich durch bekannte Methoden oder in Analogie zu bekannten Methoden direkt herstellen oder nachträglich trennen.

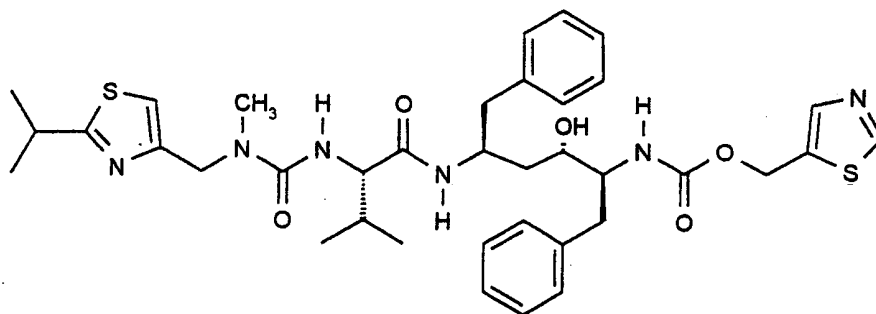
10 Die Verbindungen der Formeln I und Ia lassen sich nach bekannten Methoden oder Modifikationen derselben herstellen (s. z. B. Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, S. Coffey, M. F. Ansell (Herausgeber); Elsevier, Amsterdam, 1989; Vol. IV Teil IJ, S. 301 - 311. Heterocyclic Compounds, R. C. Elderfield (Herausgeber); Wiley, New York, 1957; Vol. 6, S. 491 - 495).

- 15 Im Rahmen der Erfindung stehen Proteaseinhibitoren für bekannte strukturunterschiedliche Peptidanaloga, die zur Behandlung von Retrovirus-induzierten Erkrankungen geeignet sind.

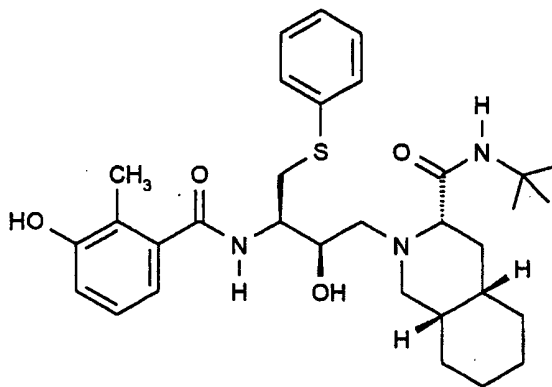
Insbesondere seien genannt:

20

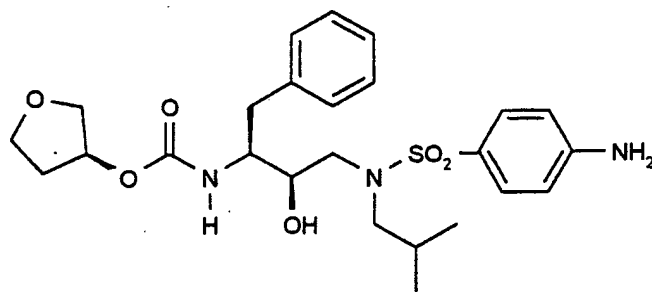
- 1.) 2,4,7,12-Tetraazatridecan-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis-(phenyl-methyl)-, 5-thiazolylmethylester [5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]; PCT WO 95/07696; PCT WO 95/20384 A1; PCT WO 95/009614 A1 [ABBOTT (Ritonavir)
25 ABT-538]



- 2.) 3-Isoquinolinecarboxamide, N-(1,1-dimethylethyl)decahydro-2-[2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-(phenylthio)butyl]-[3S-[2-(2S*,3S*), 3.alpha., 4a.beta., 8a beta.]]-, monoethanesulfonate (Salz); PCT
 5 WO 95/09843; US 5484926; [AGOURON (Viracept^R) AG-1343]

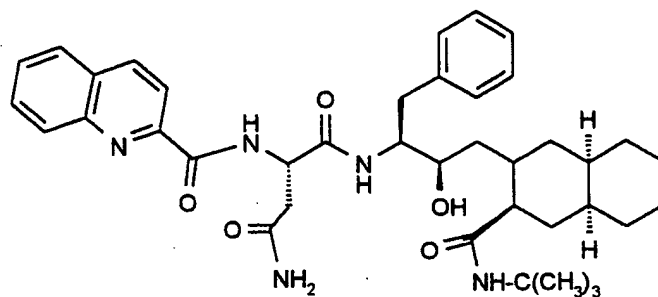


- 10 3.) Carbamic acid, [3-[[[(4-aminophenyl)sulfonyl] (2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-, tetrahydro-3-furanyl-ester, [3S-[3R* (1S*, 2R*)]]-; PCT WO 94/05639; [VERTEX PHARM. (Kissei, Glaxo Wellcome), VX-478]



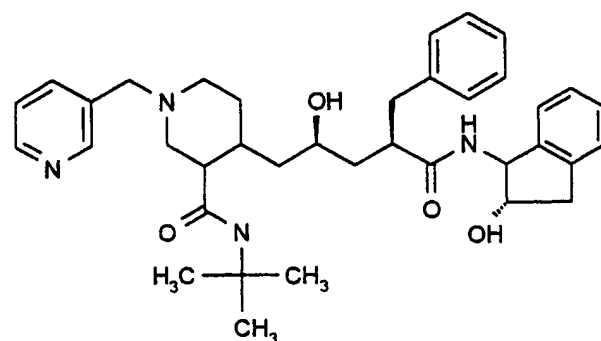
- 4.) (S)-N-[(alphaS)-alpha-[(1R)-2-[(3S,4aS,8aS)-3-(tert. butylcarbamoyl)octahydro-2(1H)-isoquinoliny]-1-hydroxyethyl]phenethyl-2-quinaldamido]-succinamide (EP 432 695 A2)

5



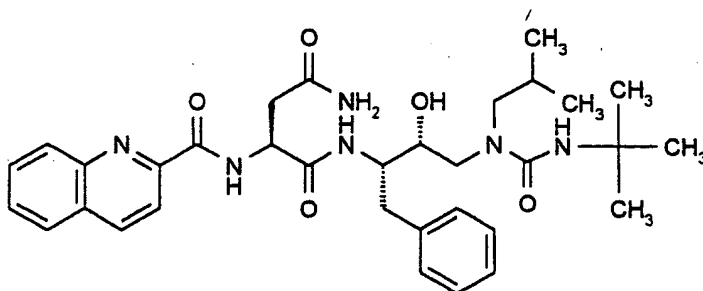
- 5.) 2(R)-Benzyl-5-(2(S)-(N-tert. butylcarbamoyl)-4-(3-pyridylmethyl)piperazin-1-yl)-4(S)-hydroxy-N-(2(R)-hydroxyindan-1(S)-yl)pentanamide (L-735524, EP 569 083 A1, EP 541 168 A1)

10



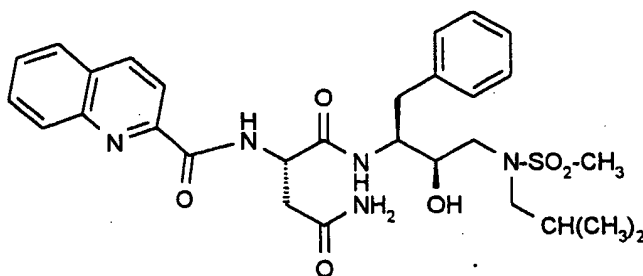
- 6.) N-(Quinolin-2-ylcarbonyl)-asparagine-1(S)-benzyl-3-(3-tert.butyl-1-iso-butylureido)-2(R)-hydroxypropylamide (SC 52 151, PCT WO 92/08688 A1, WO 92/08699 A1, WO 92/08698 A1, WO 92/08701 A1, WO 92/08700 A1)

5



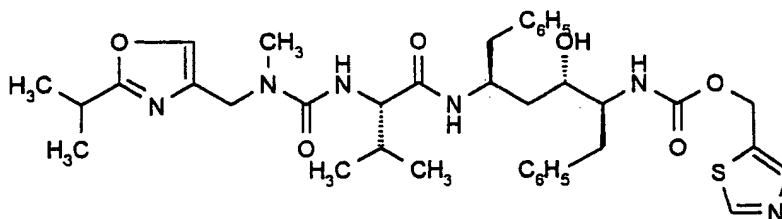
- 7.) N1-(2R-hydroxy-3-((3-methylbutyl)methylsulfonyl)amino)-1S-(phenylmethyl)propyl)-2S-((2-quinoliny carbonyl)amino)butanediamide (AM 11 686, PCT WO 94/04492)

10

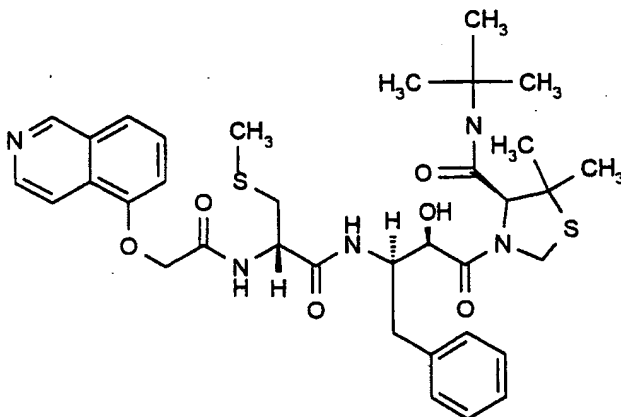


- 8.) (2S,3S,5S)-5(N-(N-((N-methyl-N-((2-isopropyl-4-oxazolyl)methyl)amino)-carbonyl)valinyl)amino)-2-(N-((5-thiazolyl)methoxycarbonyl)amino)-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexane (A 84 538, PCT WO 94/14436)

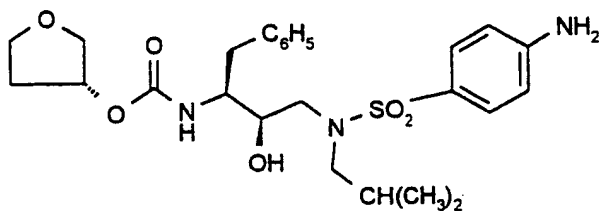
15



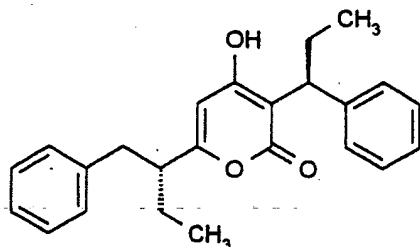
- 9.) (R)-N-tert.butyl-3-((2S,3S)-2-hydroxy-3-N-((R)-2-N-(isoquinolin-5-yloxyacetyl)amino-3-methylthiopropionyl)amino-4-phenylbutanoyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide (KNI 272 / Nippon Mining)



- 10.) {3-[(4-Amino-benzenesulfonyl)-isobutyl-amino]-1-benzyl-2-hydroxypropyl}-carbamic acid tetrahydro-furan-3-yl-ester

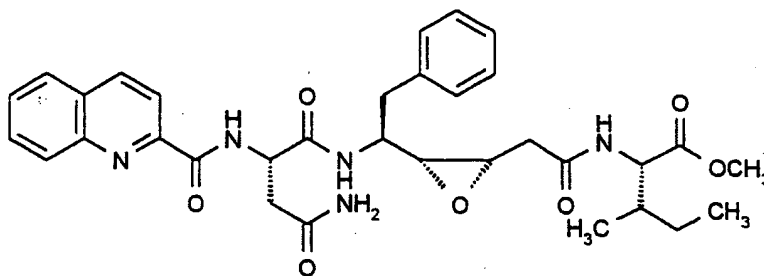


- 11.) (3S,6R)-3-(-ethylbenzyl)-6-(ethylphenethyl)-4-hydroxy-2H-pyran-2-one (VB 11 478, PCT WO 94/11361)



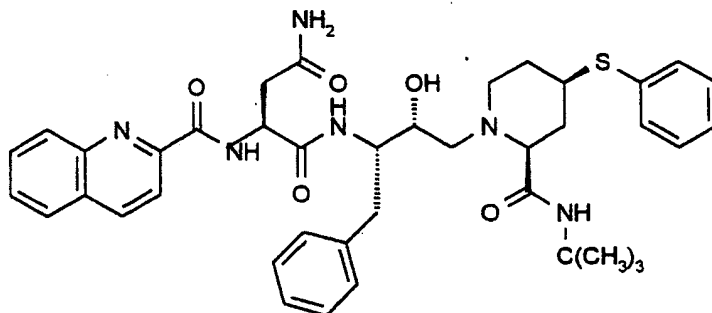
- 12.) N-[5-L-[N-(2-quinolinecarbonyl)-L-asparaginyl]amino-(4R,3S)-epoxy-6-phenyl-hexanoyl]-isoleucine (EP 601 486 A)

5



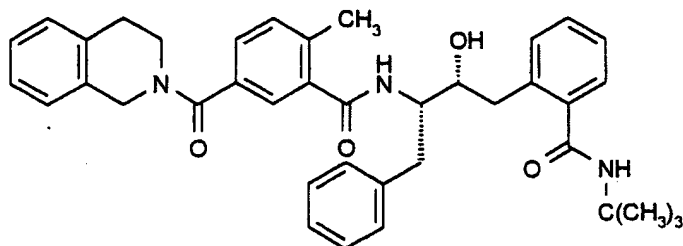
- 13.) N-tert.butyl-1-[2-(R)-hydroxy-4-phenyl]-3(S)-[[N-(2-quinolinylcarbonyl)asparaginyl]amino]butyl-4(R)-(phenylthio)piperidin-2(S)-carboxamide (EP 560 268 A)

10

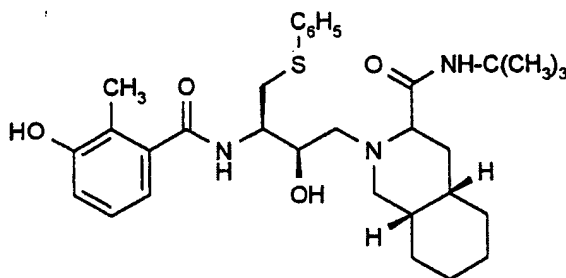


- 14.) [3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-phenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-tert.butylcarbamido)phenyl]pentyl-4''-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (EP 609 625 A)

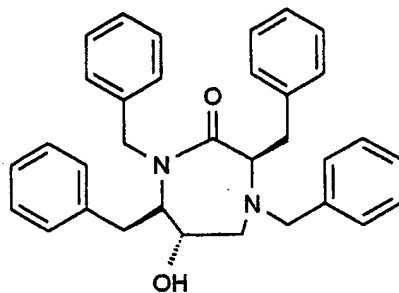
15



- 15.) 2-[2-Hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenylsulfamyl-
 5 butyl]-decahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid-tert.butylamide
 (AG 1343 Agouron Pharmaceuticals Inc., San Diego USA)



- 10 16.) 2H-1,4-Diazepin-2-one, hexahydro-6-hydroxy-1,3,4,7-tetrakis(phenyl-
 methyl)-, [3S'-(3.alpha., 6.beta., 7.beta.)] (PCT WO 94/08977)



- 15 Im Rahmen der Erfindung stehen Reverse Transkriptaseinhibitoren für unter-
 schiedliche Nukleoside. Bevorzugt sind Zidovudin (Retrovir) (AZT), Didanosin

(DDI), Dideoxycytidin (DDC), Lamivudin (Epivir, 3-TC[®]), Stavudin (D4T), BW 935U83, BW 1592U89.; insbesondere Zidovudin und Epivir. Die genannten Nucleoside lassen sich nach allgemein bekannten Verfahren herstellen (vgl. Merck-Index, 11. Auflage Rahway, N.J. 1989, Drugs 45 (4), 488 ff., 45 (5), 637 ff., 5 1993, Drugs 44 (4), 656 ff., 1992, Clin. Pharmacol. Ther. 55, No. 2, 198, 1994, Antiviral-Chem. Chemother. 2, Nr. 3, 125-32, 1991, Antiviral-Rest. 23, Suppl. 1, 67, 1994, Abstracts of the 34th ICAAC, Orlando 4.-7.10.94). Besonders bevorzugt ist Retrovir (AZT).

10 Bevorzugt werden Chinoxaline der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

in welcher :

n null,
15 eins
oder zwei,

die einzelnen Substituenten

20 R¹ unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)-(C₁-C₄-alkoxy), C₁-C₄-Alkylthio, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, Piperidino, Morpholino, 1-Pyrrolidinyll, 4-Methylpiperazinyl, C₁-C₄-Acyl, C₁-C₄-Acyloxy, C₁-C₄-Acylamino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy,
25 (C₁-C₄-Alkyl)-oxycarbonyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl

oder

einen mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituierten Phenyl-, Phenoxy-, Phenylthio-, Phenylsulfonyl-, Phenoxysulfonyl-, Benzoyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylrest,

5 wobei

R⁶ Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, (C₁-C₄-Alkyl)-oxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy,

10

sein kann,

R² Wasserstoff und

15 R⁵ C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

20 C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

25 C₃-C₈-Allenyl, C₃-C₈-Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

5

C₃-C₈-Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

10

(C₃-C₆-Cycloalkyl)-(C₁-C₂-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

15

(C₃-C₆-Cycloalkenyl)-(C₁-C₂-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

20

C₁-C₆-Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkenylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, 1-Pyrrolidiny, Piperidino, Morpholino, 4-Methylpiperazin-1-yl, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

25

C₂-C₆-Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy;

30

(C₃-C₆-Cycloalkyl)carbonyl,

(C₅-C₆-Cycloalkenyl)carbonyl,

(C₃-C₆-Cycloalkyl)-(C₁-C₂-alkyl)carbonyl,

5

(C₅-C₆-Cycloalkenyl)-(C₁-C₂-alkyl)carbonyl,

C₁-C₆-Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor,
Brom, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)-
amino, C₁-C₄-Alkylthio;

10

C₂-C₆-Alkenyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor,
Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

15

C₂-C₆-Alkinyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor,
Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

C₁-C₆-Alkylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor,
Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

20

C₂-C₆-Alkenylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor,
Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

C₁-C₆-Alkylamino- und Di(C₁-C₆-alkyl)aminocarbonyl, gegebenenfalls
substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

25

Pyrrolidin-1-yl, Morpholino-, Piperidino-, Piperazinyl-, oder 4-Methyl-
piperazin-1-yl-carbonyl;

C₂-C₆-Alkenylamino- und Di(C₁-C₆-alkenyl)aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

5 C₁-C₄-Alkylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

C₁-C₄-Alkenylsulfonyl;

10 oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, (Arylthio)carbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylaminocarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkylaminocarbonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, Aryl(alkylthio)carbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R⁶ wie oben definiert ist

15 oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes 1- oder 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- oder 4-Picolyl, 2- oder 3-Furylmethyl, 2- oder 3-Thienylmethyl, 2- oder 3-Pyrrolylmethyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylcarbonyl, 2- oder 3-Furylcarbonyl, 2- oder 3-Thienylcarbonyl, 2- oder 3-Thienylacetyl, 2-, 3- oder 4-Picolylloxycarbonyl, 2- oder 3-Furylmethyloxycarbonyl, 2- oder 3-Thienylmethyloxycarbonyl,

und

25 R³ und R⁴ gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor;

C₃-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

C₃-C₈-Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor;

mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes Aryl, Benzyl, Heteroaryl oder Heteroarylmethyl bedeuten,

R³ und R⁴ können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 6 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl substituiert sein kann, und

X bedeutet Sauerstoff oder Schwefel,

gegebenenfalls in einer isomeren Form, in Kombination mit Proteaseinhibitoren der Reihe:

- 1.) 2,4,7,12-Tetraazatridecan-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis-(phenyl-methyl)-5-thiazolylmethylester [5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]
- 2.) 3-Isochinolinecarboxamide, N-(1,1-dimethylethyl)decahydro-2-[2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-(phenylthio)butyl]-[3S-[2-(2S*,3S*), 3.alpha., 4a.beta., 8a.beta.]]-, monoethanesulfonate (Salz)

- 3.) Carbamic acid, [3-[[[(4-aminophenyl)sulfonyl] (2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-, tetrahydro-3-furanyl-ester, [3S-[3R* (1S*, 2R*)]]-
- 4.) (S)-N-[(alphaS)-alpha-[(1R)-2-[[[(3S,4aS,8aS)-3-(tert.butylcarbonyl)-octahydro-2(1H)-isoquinoliny]-1-hydroxyethyl]phenethyl-2-quinolind-amido]-succinamide
- 5 5.) 2(R)-Benzyl-5-(2(S)-(N-tert.butylcarbonyl)-4-(3-pyridyl-methyl)piperazin-1-yl)-4(S)-hydroxy-N-(2(R)-hydroxyindan-1(S)-yl)pentanamide
- 6.) N-(Quinolin-2-ylcarbonyl)-asparagine-1(S)-benzyl-3-(3-tert.butyl-1-isobutylureido)-2(R)-hydroxypropylamide
- 10 7.) N1-(2R-hydroxy-3-((3-methylbutyl)methylsulfonyl)amino)-1S-(phenylmethyl)propyl)-2S-((2-quinoliny-carbonyl)amino)butanediamide
- 8.) (2S,3S,5S)-5(N-(N-(N-methyl-N-((2-isopropyl-4-oxazolyl)-methyl)amino)-carbonyl)valinyl)amino)-2-(N-((5-thiazolyl)-methoxycarbonyl)amino)-1,6-di-phenyl-3-hydroxyhexane
- 15 9.) (R)-N-tert.butyl-3-((2S,3S)-2-hydroxy-3-N-((R)-2-N-(isoquinolin-5-yloxy-acetyl)amino-3-methylthiopropionyl)amino-4-phenylbutanoyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide
- 10.) {3-[(4-Amino-benzenesulfonyl)-isobutyl-amino]-1-benzyl-2-hydroxy-propyl}-carbamic acid tetrahydro-furan-3-yl-ester
- 20 11.) (3S,6R)-3-(-ethylbenzyl)-6-(-ethylphenethyl)-4-hydroxy-2H-pyran-2-one
- 12.) N-[5-L-[N-(2-quinolinecarbonyl)-L-asparaginy]amino-(4R,3S)-epoxy-6-phenyl-hexanoyl]-isoleucine
- 13.) N-tert.butyl-1-[2-(R)-hydroxy-4-phenyl]-3(S)-[[N-(2-quinoliny-carbonyl)-asparaginy]amino]butyl-4(R)-(phenylthio)piperidine-2(S)-carboxamide
- 25 14.) [3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3'''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-phenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-tert.butylcarbonyl)phenyl]pentyl-4'''-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
- 30 15.) 2-[2-Hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenylsulfamyl-butyl]-decahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid-tert.butylamide

16.) 2H-1,4-Diazepin-2-one, hexahydro-6-hydroxy-1,3,4,7-tetrakis(phenyl-
methyl)-, [3S'-(3.alpha., 6.beta., 7.beta.)]

und Reverse Transkriptaseinhibitoren zur Verwendung als Arzneimittel bei der
5 Bekämpfung von AIDS und HIV-Infektionen.

Besonders bevorzugt werden Chinoxaline der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

in welcher

10

n null,
eins
oder zwei,

15 die einzelnen Substituenten

R¹ unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy,
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)-(C₁-C₂-alkoxy), C₁-C₄-
Alkylthio, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino,
20 Piperidino, Morpholino, 1-Pyrrolidinyl, 4-Methylpiperazinyl, C₁-C₄-Acyl,
C₁-C₄-Acyloxy, C₁-C₄-Acylamino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy, (C₁-C₄-
Alkyl)-oxycarbonyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl

oder

25

einen mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituierten
Phenyl-, Phenoxy-, Phenylthio-, Phenylsulfonyl-, Phenoxy-sulfonyl-,
Benzoyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylrest,

30

wobei

R⁶ Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Amino,
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, (C₁-C₄-Alkyl)-oxycarbonyl, Phenyl,
Phenoxy

5

sein kann,

R² Wasserstoff und

10 R⁵ C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-
Alkylthio;

C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Oxo;

15

C₃-C₆-Allenyl;

C₃-C₈-Alkinyl, insbesondere 2-Butinyl;

C₃-C₆-Cycloalkyl;

20

C₅-C₆-Cycloalkenyl;

(C₃-C₆-Cycloalkyl)-(C₁-C₂-alkyl), insbesondere Cyclopropylmethyl, gege-
benenfalls substituiert mit C₁-C₄-Alkyl;

25

(C₃-C₆-Cycloalkenyl)-(C₁-C₂-alkyl), insbesondere Cyclohexenylmethyl;

C₁-C₆-Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor,
Hydroxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-

Alkenylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, 1-Pyrrolidinyl, Piperidino, Morpholino, 4-Methylpiperazin-1-yl, C₁-C₄-Alkylthio;

C₂-C₆-Alkenylcarbonyl;

5

C₁-C₆-Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio;

10

C₂-C₆-Alkenyloxycarbonyl, insbesondere Vinyloxycarbonyl, Allyloxy-carbonyl, Isopropenyloxycarbonyl, Butenyloxycarbonyl, Pentenyloxy-carbonyl;

15

C₂-C₆-Alkinyloxycarbonyl, insbesondere Propinyloxycarbonyl, Butinyloxy-carbonyl;

C₁-C₆-Alkylthiocarbonyl;

C₂-C₆-Alkenylthiocarbonyl, insbesondere Allylthiocarbonyl;

20

C₁-C₆-Alkylamino- und Di(C₁-C₆-alkyl)aminocarbonyl;

Pyrrolidin-1-yl, Morpholino-, Piperidino-, Piperazinyl-, oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl;

25

C₂-C₆-Alkenylamino- und Di(C₁-C₆-alkenyl)aminocarbonyl;

C₁-C₄-Alkylsulfonyl;

30

C₁-C₄-Alkenylsulfonyl;

5 oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R^6 substituiertes Aryl, insbesondere Phenyl, Arylcarbonyl, insbesondere Benzoyl, (Arylthio)carbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylaminocarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylalkylaminocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkyl, insbesondere Benzyl, Phenylethyl, Arylalkenyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, Aryl(alkylthio)carbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R^6 wie oben definiert ist

10 oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R^6 substituiertes 1- oder 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- oder 4-Picolyl, 2- oder 3-Furylmethyl, 2- oder 3-Thienylmethyl, 2- oder 3-Pyrrolylmethyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylcarbonyl, 2- oder 3-Furylcarbonyl, 2- oder 3-Thienylcarbonyl, 2- oder 3-Thienylacetyl, 2-, 3- oder 4-Picolylloxycarbonyl, 2- oder 3-Furylmethyl-
15 oxycarbonyl, 2- oder 3-Thienylmethyloxycarbonyl,

und

20 R^3 und R^4 gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Hydroxy, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

25 C_2 - C_6 -Alkenyl,

mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R^6 substituiertes Aryl, Benzyl, Thienyl oder Thienylmethyl, wobei R^6 wie oben definiert ist, bedeuten,

R³ und R⁴ können auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 6 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Oxo oder Thioxo substituiert sein kann und

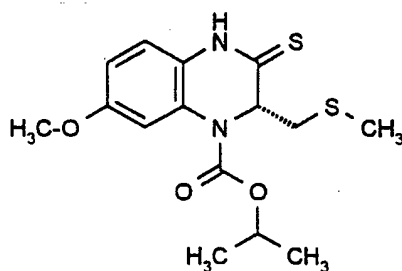
5 X bedeutet Sauerstoff oder Schwefel

in Kombination mit Proteaseinhibitoren der Reihe:

- 10 1.) 2,4,7,12-Tetraazatridecan-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11bis-(phenyl-methyl)-, 5-thiazolylmethylester [5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]
- 2.) 3-Isoquinolinecarboxamide, N-(1,1-dimethylethyl)decahydro-2-[2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-(phenylthio)butyl]-[3S-[2-(2S*,3S*), 3.alpha., 4a.beta., 8a beta.]]-, monoethanesulfonate (Salz)
- 15 3.) Carbamic acid, [3-[[[(4-aminophenyl)sulfonyl] (2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-, tetrahydro-3-furanyl-ester, [3S-[3R* (1S*, 2R*)]]-
- 20 4.) (S)-N-[(alphaS)-alpha-[(1R)-2-[[[(3S,4aS,8aS)-3-(tert.butylcarbonyl)-octahydro-2(1H)-isoquinoliny]-1-hydroxyethyl)phenethyl-2-quinald-amido]-succinamid
- 5.) 2(R)-Benzyl-5-(2(S)-(N-tert.butylcarbonyl)-4-(3-pyridyl-methyl)piperazin-1-yl)-4(S)-hydroxy-N-(2(R)-hydroxyindan-1(S)-yl)pentanamide
- 6.) N-(Quinolin-2-ylcarbonyl)-asparagine-1(S)-benzyl-3-(3-tert.butyl-1-isobutylureido)-2(R)-hydroxypropylamide
- 25 7.) 2(1H)-Pyrimidinone, 4-amino-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-, [(2R-cis)-(9CI)] (Eпивir)

und Reverse Transkriptaseinhibitoren zur Verwendung als Arzneimittel bei der Bekämpfung von AIDS und HIV-Infektionen.

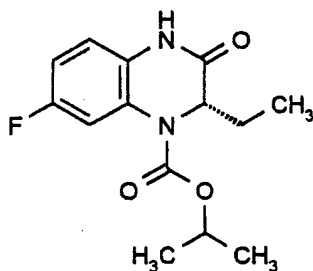
Ganz besonders bevorzugt ist die Kombination von S-4-Isopropoxycarbonyl-6-methoxy-3-(methylthio-methyl)-3,4-dihydro-chinoxazolin-2(1H)-thion der Formel (A)



(A)

5

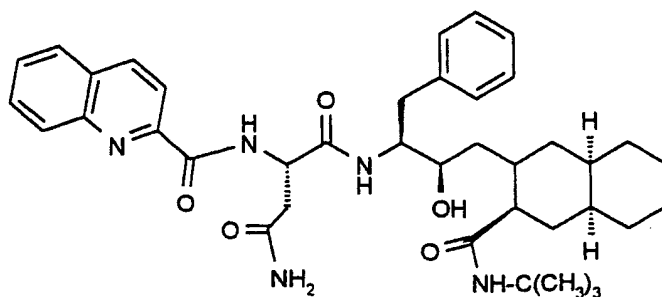
oder 1 (2H)-quinoxalinecarboxylic acid, 2-ethyl-7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-, 1-methylethylester [(S)-(9CI)] der Formel (B)



(B)

10

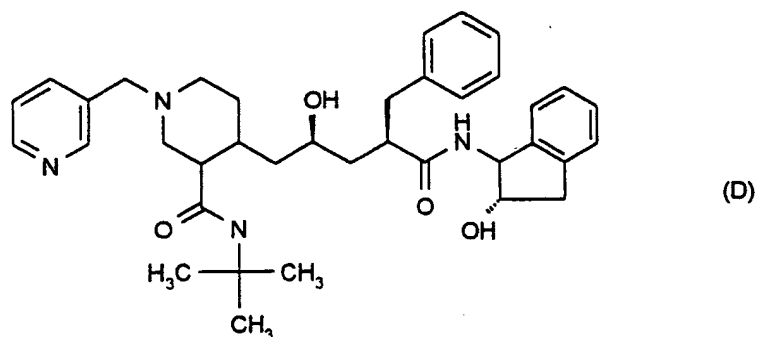
mit (S)-N-[(alphaS)-alpha-[(1R)-2-[[[(3S,4aS,8aS)-3-(tert.butylcarbamoyl)-octahydro-2(1H)-isoquinoliny]-1-hydroxyethyl]phenethyl-2-quinaldamido]-succinamide (Saquinavir) der Formel (C)



(C)

15

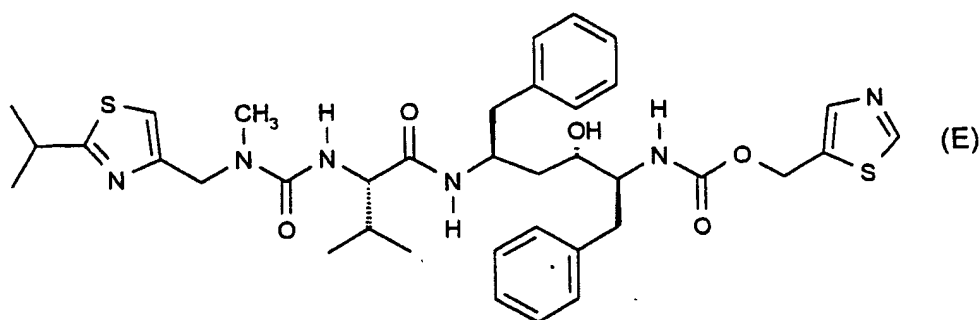
oder 2(R)-Benzyl-5-(2(S)-(N-tert.butylcarbamoyl)-4-(3-pyridylmethyl)piperazin-1-yl)-4(S)-hydroxy-N-(2(R)-hydroxyindan-1(S)-yl)pentanamide der Formel (D)



5

oder 2,4,7,12-Tetraazatridecan-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11bis-(phenyl-methyl)-, 5-thiazolylmethylester [5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]

10



und Retrovir (AZT) oder Epivir zur Verwendung bei der Bekämpfung von AIDS bzw. HIV-Infektionen.

15

Die Chinoxaline der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) sind bekannt [vgl. EP 509 398 A1; EP 708 093; EP 657 166]. Ebenso sind die oben aufgeführten Proteaseinhibitoren bekannt [vgl. EP 432 695 A2, EP 569 083 A1, EP 541 168 A1, PCT WO 92/08688 A1, WO 92/08699 A1, WO 92/08698 A1, WO 92/08701 A1,

WO 92/08700 A1, PCT WO 94/04492, PCT WO 94/14436, PCT WO 94/11361, EP 601 486 A, EP 560 268 A, EP 609 625 A, PCT WO 94/08977].

5 Die Verwendung der Kombination dieser Verbindungen bietet bei der Behandlung Retrovirus-induzierter - insbesondere aber HIV-induzierter Erkrankungen - Vorteile im Vergleich zur Monotherapie oder Zweier-Kombinationen mit den Einzelverbindungen. Der vorteilhafte und überlegene Gebrauch der Kombination dieser Verbindungen zur Behandlung von AIDS- oder HIV-Infektionen ergibt sich hauptsächlich aus der synergistischen antiviralen Wirksamkeit, aber zusätzlich auch aus der unveränderten Verträglichkeit der Substanzen in Kombination im Bereich der Toxi-
10 zität, bei der 50% der Zellen überleben - im Vergleich zur Tox-50 der Einzelkomponenten. Für andere Kombinationen ist bekannt - z.B. AZT in Kombination mit Ganciclovir, daß bei Verwendung einer Kombination eine synergistische Toxizität erfolgt [vgl. M.N. Prichard et al.; Antimicrob. Agents Chemotherapy (1991), 35,
15 1060-1065].

Aus dem Gebrauch der Dreier-Kombination der Substanzen ergibt sich für die Behandlung eine erniedrigte Wirkdosis. Darüberhinaus verringert der Gebrauch der Dreier-Kombination die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung resistenter Virus-
20 isolate.

Die Erfindung betrifft die Kombination dreier Verbindungsklassen von Inhibitoren der HIV Reversen Transkriptase und der HIV-Protease zur Prävention und Behandlung von Infektionen mit dem HIV, sowie zur Behandlung der durch das
25 HIV induzierten Erkrankungen wie AIDS Related Complex (ARC) oder AIDS.

HIV-Infektion in Zellkultur

Der HIV-Test wurde mit Modifikationen nach der Methode von Pauwels et al. [vgl. Journal of Virological Methods 20, (1988), 309-321] durchgeführt.

5

Normale menschliche Blutlymphozyten (PBL's) wurden über Ficoll-Hypaque angereichert und im RPMI 1640, 20% fötales Kälberserum mit Phythaemagglutinin (90 $\mu\text{g/ml}$) und Interleukin-2 (40 U/ml) stimuliert. Zur Infektion mit dem infektiösen HIV wurden PBL's pelletiert, und das Zellpellet wurde anschließend in 1 ml HIV-
10 Viruslösung zur Adsorption suspendiert und 1 Stunde bei 37°C inkubiert.

Die Virusadsorptionslösung wurde zentrifugiert und das infizierte Zellpellet in Wachstumsmedium aufgenommen, so daß 1×10^5 Zellen pro ml eingestellt waren. Die derart infizierten Zellen wurden zu 1×10^4 Zellen/Napf in die Näpfe von 96er
15 Mikrotiterplatten pipettiert.

Alternativ wurden anstelle der PBL's H9 Zellen für die antivirale Tests eingesetzt.

20

Die Testung der kombinatorischen Wirkung der Prüfsubstanzen wurde mittels Schachbrett-Titration (Chequerboardtitration) durchgeführt.

Die erste vertikale Reihe der Mikrotiterplatte enthielt nur Wachstumsmedium und Zellen, die nicht infiziert, aber ansonsten genauso wie oben beschrieben, behandelt worden waren (Zellkontrolle). Die zweite vertikale Reihe der Mikrotiterplatte erhielt nur HIV-infizierte Zellen (Viruskontrolle) in Wachstumsmedium. Die übrigen
25 Näpfe enthielten die erfindungsgemäßen Verbindungen - alleine oder in entsprechenden Kombinationen - in unterschiedlichen Konzentrationen, ausgehend von den Näpfen der 3. vertikalen Reihe der Mikrotiterplatte, von der die Prüfsubstanzen in 2er Schritten weiter verdünnt wurden (50 μl Volumen pro Napf). Für die Kombination wurden Verdünnungen der 2. Substanz auf einer separaten 96er Mikrotiterplatte hergestellt und anschließend auf die vorbereitete erste Platte zupipettiert. Die
30

5 dritte Verbindung wurde in einer jeweils fixen Konzentration vorgelegt, sodaß z.B. 4 Verdünnungsstufen (entsprechend 4 Testansätzen) des 3. Inhibitors getestet wurden. Es wurden jeweils 100 µl der vorbereiteten HIV-infizierten Zellen zugegeben (s.o.). Damit waren Testkonzentrationen der drei Inhibitoren im Bereich ca. 10 - 50fach ober- und unterhalb der IC₅₀-Konzentrationen der Einzelverbindungen abgedeckt.

10 Die Testansätze wurden so lange bei 37°C inkubiert, bis in der unbehandelten Viruskontrolle die für das HIV typische Syncytienbildung an der Wirtszelle (zwischen Tag 3 und 8 nach Infektion) mikroskopisch nachweisbar wurde. In der unbehandelten Viruskontrolle resultierten unter diesen Testbedingungen etwa 20 - 50 Syncytien; während die unbehandelte Zellkontrolle keine Syncytien aufwies.

15 Die Überstände der 96er Platte wurden dann geerntet und in einem HIV-spezifischen ELISA-Test auf HIV-spezifisches Antigen untersucht (Vironostika HIV Antigen, Organon Teknika).

20 Die Hemmwerte wurden entsprechend der Cut-Off-Werte aus entsprechenden Zell- bzw. Viruskontrollen bzw. interner Testkontrollen in Prozent (%) -Hemmwerte umgerechnet, und die IC₅₀-Werte wurden als die Konzentrationen der behandelten und infizierten Zellen ermittelt, bei der 50% des Virus-spezifischen Antigens durch die Behandlung mit den Verbindungen unterdrückt waren. Zur Analyse der synergistischen Wirksamkeit der Verbindungen wurden die Differenzwerte von errechneten und gemessenen Hemmwerten der Kombinationen ermittelt (Prichard, M.N. et al., Antimicrob. Agents Chemoth. (1993), 37, 540-545).

30 Die Dreierkombination zeigt überraschenderweise synergistische Wirksamkeit in Konzentrationsbereichen, in denen mittels Einzelbehandlung oder Zweifachkombination keine antivirale Wirkung beobachtet wird.

So weisen 0,5 nM Retrovir wie auch noch 0,1 nM Retrovir in Kombination mit jeweils 0,1 bis etwa 10 nM des Chinoxalins und etwa 70 bis 6 nM Indinavir bzw. 0,2 bis 6 nM des Chinoxalins mit etwa 10 bis 50 nM Indinavir eine starke synergistische Wirkung auf. Beispiele hierfür sind die Kombination von Retrovir mit S-4-Isopropoxycarbonyl-6-methoxy-3-(methylthio-methyl)-3,4-dihydro-chinoxazolin-2(1H)-thion der Formel (A) und mit Indinavir oder die Kombination von Retrovir mit 1 (2H)-quinolinecarboxylic acid, 2-ethyl-7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-, 1-methylethylester [(S)-(9Cl)] der Formel (B) und mit Indinavir.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß durch die Verwendung der Dreier-Kombination der Verbindungen eine synergistische Wirkung auf das HIV erzielt wird. Dies wurde beispielhaft durch Dreier-Kombinationsstudien des Chinoxalin-derivates mit Indinavir und Retrovir gezeigt.

Die erfindungsgemäßen Dreier-Kombinationen dienen der Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, hervorgerufen durch Retroviren, in der Human- und Tiermedizin.

Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

- 1.) Die Behandlung und Prophylaxe von menschlichen Retrovirusinfektionen.
- 2.) Die Behandlung oder Prophylaxe von HIV I (Virus der humanen Immundefizienz; früher HTLV III/LAV genannt) verursachten Erkrankungen (AIDS) und den damit assoziierten Stadien wie ARC (AIDS related complex) und LAS (Lymphadenopathie-Syndrom) sowie der durch dieses Virus verursachten Immunschwäche und Encephalopathie.

- 3.) Die Behandlung oder die Prophylaxe einer HTLV-I oder HTLV-II Infektion.
- 4.) Die Behandlung oder die Prophylaxe des AIDS-carrier Zustandes (AIDS-Überträger-Zustand).

Als Indikationen in der Tiermedizin können beispielsweise angeführt werden:

Infektionen mit

10

- a) Maedivisna (bei Schafen und Ziegen)
- b) progressivem Pneumonievirus (PPV) (bei Schafen und Ziegen)
- 15 c) caprine arthritis encephalitis Virus (bei Schafen und Ziegen)
- d) Zwoegersiekte Virus (bei Schafen)
- e) infektiösem Virus der Anämie (des Pferdes)
- 20 f) Infektionen, verursacht durch das Katzenleukämievirus
- g) Infektionen, verursacht durch das Virus der Katzen-Immundefizienz (FIV)
- 25 h) Infektionen, verursacht durch das Virus der Affen-Immundefizienz (SIV)

Bevorzugt werden aus dem Indikationsgebiet in der Humanmedizin die oben aufgeführten Punkte 2, 3 und 4.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formeln (I) / (Ia) in Kombination mit einem Proteaseinhibitor und einem Reverse Transkriptaseinhibitor enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formeln (I) / (Ia), dem Proteaseinhibitor und dem Reverse Transkriptaseinhibitor bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen, insbesondere die Kombination der Prüfverbindungen.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (Ia), die Proteaseinhibitoren und die Reverse Transkriptaseinhibitoren sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formeln (I) / (Ia) in Kombination mit einem Proteaseinhibitor und einem Reverse Transkriptaseinhibitor auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körper-

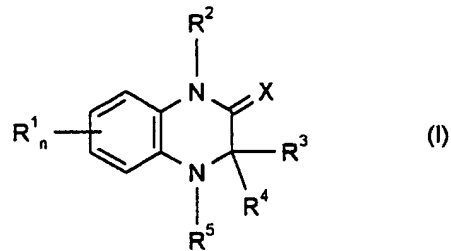
gewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels, sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

- 5 Zweierkombinationen bei der Behandlung von HIV infizierten Patienten zeigen eine der Monotherapie überlegene Wirksamkeit. Jedoch können unter einem derartigen Therapieschema ebenfalls resistente Viren auftreten. Die hier beschriebene Dreier-Kombination wirkt synergistisch auf die Vermehrung des HIV und unterdrückt damit wirkungsvoller die Entstehung resistenter Viren.

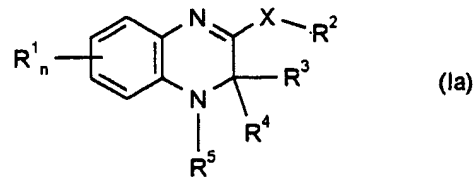
Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend in einer Dreier-Kombination Chinoxaline der allgemeinen Formel (I)

5



sowie deren tautomere Formen der allgemeinen Formel (Ia)



10

in welchen

- 1) n null,
 15 eins,
 zwei,
 drei,
 oder vier,

20

die einzelnen Substituenten

R¹ unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl, C₅-C₈- Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, (C₁-C₆-Alkoxy)-(C₁-C₄-alkoxy), C₁-C₆-Alkylthio,

5 C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Nitro, Amino, Azido, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, Piperidino, Morpholino, 1-Pyrrolidinyll, 4-Methylpiperazinyl, Thiomorpholino, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Acyloxy, C₁-C₆-Acyl- amino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy, (C₁-C₆-Alkyl)-oxycarbonyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl

oder

10 einen mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁶ substitu- ierten Phenyl-, Phenoxy-, Phenoxy-carbonyl, Phenylthio-, Phenyl- sulfinyll, Phenylsulfonyl-, Phenoxy-sulfonyl-, Phenylsulfonyloxy-, Anilinosulfonyl, Phenylsulfonylamino, Benzoyl-, 2-Pyridyl-, 3-Py- ridyl- oder 4-Pyridylrest,

15

wobei R⁶

20 Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Azido, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆- Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfo- nyl, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)-amino, (C₁-C₆-Alkyl)-oxy- carbonyl, Phenyl, Phenoxy, 2-, 3- oder 4-Pyridyl sein kann,

25 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Picolyl, Cyclopropyl oder Isopropenyloxycarbonyl und

30 R⁵ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, C₁-C₆-Acyloxy, Cyano, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-Alkyl)amino, Aryl- amino, C₁-C₆-Acylamino, C₁-C₈-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy,

C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

5 C₂-C₈-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁ - C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

10 C₃-C₈-Allenyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-alkoxy, Oxo, Phenyl; C₃-C₈-Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

15 C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)-amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

20 C₃-C₈-Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)-amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

30

5 (C₃-C₈-Cycloalkyl)-(C₁-C₄-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

10 (C₃-C₈-Cycloalkenyl)-(C₁-C₄-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

15 C₁-C₆-Alkylcarbonyl gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di(C₁-C₆-alkyl)amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

20 C₂-C₈-Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

(C₃-C₈-Cycloalkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

25 (C₅-C₈-Cycloalkenyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

(C₃-C₈-Cycloalkyl)-(C₁-C₃-alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

(C₅-C₆-Cycloalkenyl)-(C₁-C₃-alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

5 C₁-C₈-Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino, C₁-C₄-Alkylthio;

10 C₂-C₈-Alkenyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

C₂-C₈-Alkinyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

15 C₁-C₈-Alkylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

20 C₂-C₈-Alkenylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

C₁-C₈-Alkylamino- und Di(C₁-C₈-alkyl)aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

25 Pyrrolidin-1-yl, Morpholino-, Piperidino-, Piperazinyl-, oder 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₄-Acyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, oder Phenyl;

30

C₂-C₈-Alkenylamino- und Di(C₁-C₆-alkenyl)aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

5 C₁-C₆-Alkylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

C₁-C₆-Alkenylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Phenyl;

10 oder mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl), (Arylthio)carbonyl, (Arylthio)-thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylaminocarbonyl, (Arylamino)thio-carbonyl, Arylalkylaminocarbonyl, Arylsulfonyl, 15 Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, Aryl(alkylthio)carbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 5 C-Atome enthalten kann und R⁶ wie oben definiert ist

20 oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, (Heteroarylthio)carbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylalkyloxycarbonyl, Heteroaryl(alkylthio)carbonyl, Heteroarylalkylaminocarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome 25 enthalten kann,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, 30 Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenyl;

oxy, C₁-C₄-Alkoxy C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

5 C₂-C₈-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyl-
oxy, Phenoxy C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)-
amino, C₁-C₄-Alkyl-thio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsul-
finyl, Carboxy, Carbamoyl;

10 C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Ben-
zyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-
alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkyl-
15 sulfanyl, Carboxy, Carbamoyl;

C₃-C₈-Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder
Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy,
Benzoyloxy, Phenoxy C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-
20 alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkyl-
sulfanyl, Carboxy, Carbamoyl;

mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes
Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl bedeuten, wobei
25 der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R⁶ wie
oben definiert ist,

R³ und R⁴ können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten
carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 8 C-Atomen sein, der
30 gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl,

C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, C₁-C₆-Alkoxy, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann,

5 X bedeutet Sauerstoff, Schwefel, Selen oder substituierten Stickstoff N-R², worin R² die oben gegebenen Bedeutungen haben kann

mit Proteaseinhibitoren und Reverse Transkriptaseinhibitoren.

10 2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 enthaltend Chinoxaline der allgemeinen Formeln (I) und (Ia), in welcher

n null,

eins

15 oder zwei,

die einzelnen Substituenten

20 R¹ unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)-(C₁-C₄-alkoxy), C₁-C₄-Alkylthio, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, Piperidino, Morpholino, 1-Pyrrolidinyl, 4-Methylpiperazinyl, C₁-C₄-Acyl, C₁-C₄-Acyloxy, C₁-C₄-Acyl-
25 amino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy, (C₁-C₄-Alkyl)-oxycarbonyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl

oder

30 einen mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituierten Phenyl-, Phenoxy-, Phenylthio-, Phenylsulfonyl-, Phenoxy-sulfonyl-, Benzoyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylrest,

wobei

5 R⁶ Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Amino,
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, (C₁-C₄-Alkyl)-oxycarbonyl,
Phenyl, Phenoxy,

sein kann,

10 R² Wasserstoff und

R⁵ C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy,
C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo,
15 Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor,
Hydroxy, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy,
C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-
20 Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

C₃-C₈-Allenyl, C₃-C₈-Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor,
Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy,
C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-
25 Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor,
Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy,
Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)-
30 amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

5 C₃-C₈-Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)-amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

10 (C₃-C₆-Cycloalkyl)-(C₁-C₂-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

15 (C₃-C₆-Cycloalkenyl)-(C₁-C₂-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

20 C₁-C₆-Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkenylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, 1-Pyrrolidinyl, Piperidino, Morpholino, 4-Methylpiperazin-1-yl, C₁-C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

25 C₂-C₆-Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy;

(C₃-C₆-Cycloalkyl)carbonyl,

30 (C₅-C₆-Cycloalkenyl)carbonyl,

(C₃-C₆-Cycloalkyl)-(C₁-C₂-alkyl)carbonyl,

(C₅-C₆-Cycloalkenyl)-(C₁-C₂-alkyl)carbonyl,

5 C₁-C₆-Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio;

10 C₂-C₆-Alkenyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

C₂-C₆-Alkinyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

15 C₁-C₆-Alkylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

C₂-C₆-Alkenylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

20 C₁-C₆-Alkylamino- und Di(C₁-C₆-alkyl)aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

25 Pyrrolidin-1-yl, Morpholino-, Piperidino-, Piperazinyl- oder 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl;

C₂-C₆-Alkenylamino- und Di(C₁-C₆-alkenyl)aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

C₁-C₄-Alkylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy;

C₁-C₄-Alkenylsulfonyl;

5

oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, (Arylthio)carbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylaminocarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkylaminocarbonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, Aryl(alkylthio)carbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R⁶ wie oben definiert ist

10

oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes 1- oder 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- oder 4-Picolyl, 2- oder 3-Furylmethyl, 2- oder 3-Thienylmethyl, 2- oder 3-Pyrrolylmethyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylcarbonyl, 2- oder 3-Furylcarbonyl, 2- oder 3-Thienylcarbonyl, 2- oder 3-Thienylacetyl, 2-, 3- oder 4-Picolylloxycarbonyl, 2- oder 3-Furylmethyloxycarbonyl, 2- oder 3-Thienylmethyloxycarbonyl,

15

20

und

R³ und R⁴ gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

25

30

C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor;

5 C₃-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyl- oxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)- amino, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

10 C₃-C₈-Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor;

mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituiertes Aryl, Benzyl, Heteroaryl oder Heteroarylmethyl bedeuten,

15 R³ und R⁴ können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 6 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Acyloxy, Benzoyloxy, C₁-C₄-Alkoxy, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl substituiert sein kann, und

20 X bedeutet Sauerstoff oder Schwefel,

gegebenenfalls in einer isomeren Form.

25 3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 enthaltend Chinoxaline der allgemeinen Formeln (I) und (Ia), in welcher

n null,
eins
oder zwei,

30

die einzelnen Substituenten

- 5 R¹ unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)-(C₁-C₂-alkoxy), C₁-C₄-Alkylthio, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, Piperidino, Morpholino, 1-Pyrrolidinyl, 4-Methylpiperazinyl, C₁-C₄-Acyl, C₁-C₄-Acyloxy, C₁-C₄-Acyl-amino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy, (C₁-C₄-Alkyl)-oxycarbonyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl
- 10 oder
- einen mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substituierten Phenyl-, Phenoxy-, Phenylthio-, Phenylsulfonyl-, Phenoxy-sulfonyl-, Benzoyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylrest,
- 15 wobei
- 20 R⁶ Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, (C₁-C₄-Alkyl)-oxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy
- sein kann,
- 25 R² Wasserstoff und
- R⁵ C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 30 C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Oxo;

C₃-C₆-Allenyl;

C₃-C₈-Alkynyl, insbesondere 2-Butinyl;

5 C₃-C₆-Cycloalkyl;

C₅-C₆-Cycloalkenyl;

10 (C₃-C₆-Cycloalkyl)-(C₁-C₂-alkyl), insbesondere Cyclopropylmethyl,
gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₄-Alkyl;

(C₃-C₆-Cycloalkenyl)-(C₁-C₂-alkyl), insbesondere Cyclohexenyl-
methyl;

15 C₁-C₆-Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor,
Hydroxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino,
C₁-C₄-Alkenylamino, Di(C₁-C₄-alkyl)amino, 1-Pyrrolidinyl,
Piperidino, Morpholino, 4-Methylpiperazin-1-yl, C₁-C₄-Alkylthio;

20 C₂-C₆-Alkenylcarbonyl;

C₁-C₆-Alkyloxy carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor,
Chlor, Brom, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di-
(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-Alkylthio;

25 C₂-C₆-Alkenyloxy carbonyl, insbesondere Vinyloxy carbonyl, Allyl-
oxy carbonyl, Isopropenyloxy carbonyl, Butenyloxy carbonyl, Pente-
nyloxy carbonyl;

C₂-C₆-Alkinyloxycarbonyl, insbesondere Propinyloxycarbonyl,
Butinyloxycarbonyl;

C₁-C₆-Alkylthiocarbonyl;

5

C₂-C₆-Alkenylthiocarbonyl, insbesondere Allylthiocarbonyl;

C₁-C₆-Alkylamino- und Di(C₁-C₆-alkyl)aminocarbonyl;

10

Pyrrolidin-1-yl, Morpholino-, Piperidino-, Piperazinyl-, oder
4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl;

C₂-C₆-Alkenylamino- und Di(C₁-C₆-alkenyl)aminocarbonyl;

15

C₁-C₄-Alkylsulfonyl;

C₁-C₄-Alkenylsulfonyl;

20

oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substitu-
iertes Aryl, insbesondere Phenyl, Arylcarbonyl, insbesondere
Benzoyl, (Arylthio)carbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylaminocarbonyl,
(Arylamino)thiocarbonyl, Arylalkylaminocarbonyl, Arylsulfonyl,
Arylalkyl, insbesondere Benzyl, Phenylethyl, Arylalkenyl, Aryl-
alkylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, Aryl(alkylthio)carbonyl, wobei
25 der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R⁶ wie
oben definiert ist

30

oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁶ substitu-
iertes 1- oder 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- oder 4-Picolyl, 2- oder
3-Furylmethyl, 2- oder 3-Thienylmethyl, 2- oder 3-Pyrrolylmethyl,

2-, 3- oder 4-Pyridylcarbonyl, 2- oder 3-Furylcarbonyl, 2- oder 3-Thienylcarbonyl, 2- oder 3-Thienylacetyl, 2-, 3- oder 4-Picolylloxycarbonyl, 2- oder 3-Furylmethyloxycarbonyl, 2- oder 3-Thienylmethyloxycarbonyl,

5

und

R^3 und R^4 gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Hydroxy, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

10

C_2 - C_6 -Alkenyl,

15

mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R^6 substituiertes Aryl, Benzyl, Thienyl oder Thienylmethyl, wobei R^6 wie oben definiert ist, bedeuten,

20

R^3 und R^4 können auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbon- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 6 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Oxo oder Thioxo substituiert sein kann und

X bedeutet Sauerstoff oder Schwefel.

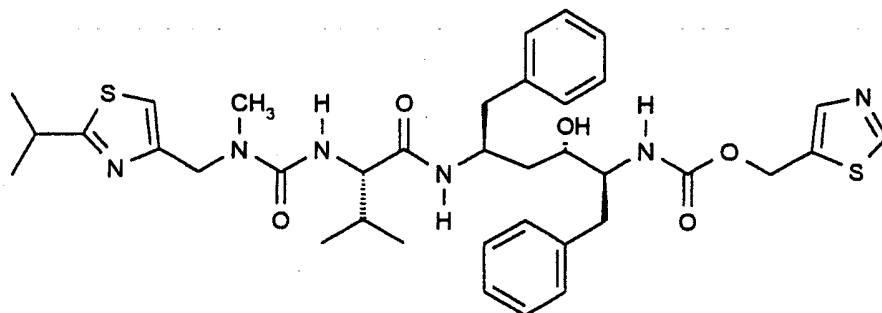
25

4. Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 enthaltend einen oder mehrere Proteaseinhibitoren ausgewählt aus der Gruppe

1.) 2,4,7,12-Tetraazatridecan-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis-(phenyl-methyl)-, 5-thiazolylmethylester [5S-(5R*, 8R*, 10R*,

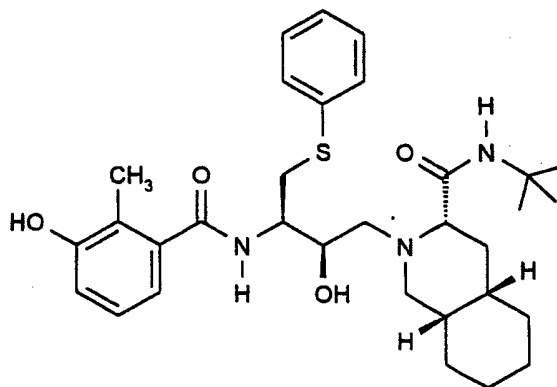
30

11R*]); PCT WO 95/07696; PCT WO 95/20384 A1;
PCT WO 95/009614 A1 [ABBOTT (Ritonavir) ABT-538]



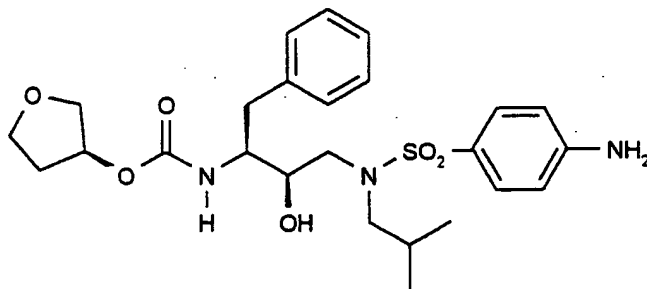
5

- 2.) 3-Isoquinolinecarboxamide, N-(1,1-dimethylethyl)decahydro-2-[2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-(phenylthio)-butyl]-[3S-[2-(2S*,3S*), 3.alpha., 4a.beta., 8a.beta.]]-, monoethanesulfonate (Salz); PCT WO 95/09843; US 5484926;
10 [AGOURON (Viracept^R) AG-1343]

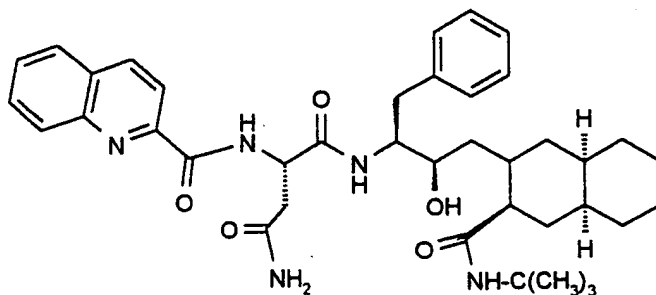


15

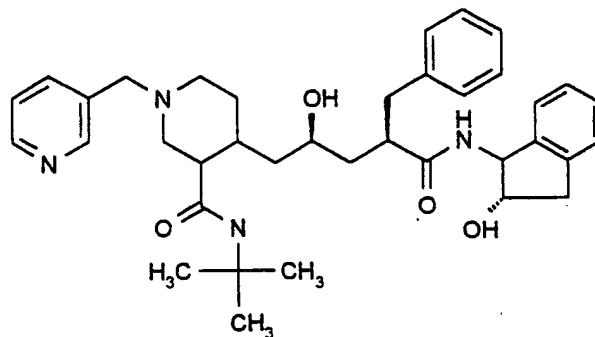
- 3.) Carbamic acid, [3-[[[4-aminophenyl)sulfonyl] (2-methylpropyl)-amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-, tetrahydro-3-furanyl-ester, [3S-[3R* (1S*, 2R*)]]-, PCT WO 94/05639; [VERTEX PHARM. (Kissei, Glaxo Wellcome), VX-478]



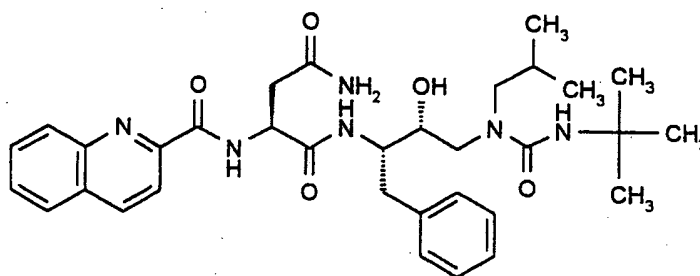
- 4.) (S)-N-[(alphaS)-alpha-[(1R)-2-[[[(3S,4aS,8aS)-3-(tert.butylcarb-
 5 amoyl)octa-hydro-2(1H)-isoquinoliny]-1-hydroxyethyl]phenethyl-2-
 quinaldamido]-succinamide (EP 432 695 A2)



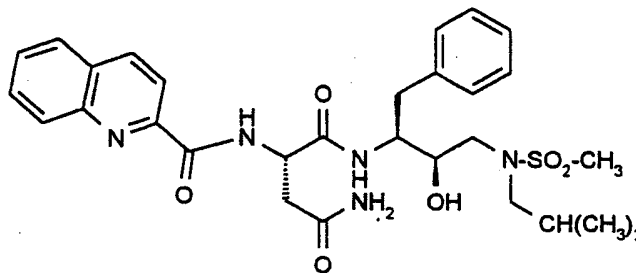
- 5.) 2(R)-Benzyl-5-(2(S)-(N-tert.butylcarbonyl)-4-(3-pyridylmethyl)pi-
 10 perazin-1-yl)-4(S)-hydroxy-N-(2(R)-hydroxyindan-1(S)-yl)pentan-
 amide
 (L-735524, EP 569 083 A1, EP 541 168 A1)



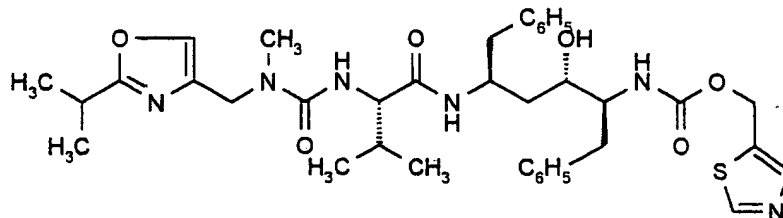
- 5 6.) N-(Quinolin-2-ylcarbonyl)-asparagine-1(S)-benzyl-3-(3-tert. butyl-1-isobutylureido)-2(R)-hydroxypropylamide (SC 52 151, PCT WO 92/08688 A1, WO 92/08699 A1, WO 92/08698 A1, WO 92/08701 A1, WO 92/08700 A1)



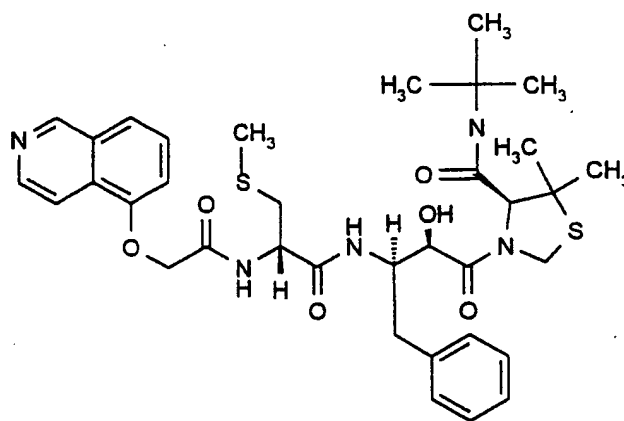
- 10 7.) N1-(2R-hydroxy-3-((3-methylbutyl)methylsulfonyl)amino)-1S-(phenyl-methyl)propyl)-2S-((2-quinoliny carbonyl)amino)butanediamide (AM 11 686, PCT WO 94/04492)



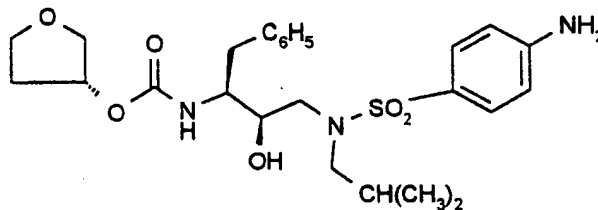
- 15 8.) (2S,3S,5S)-5(N-(N-((N-methyl-N-((2-isopropyl-4-oxazolyl)methyl)-amino)-carbonyl)valinyl)amino)-2-(N-((5-thiazolyl)methoxycarbonyl)amino)-1,6-di-phenyl-3-hydroxyhexane (A 84 538, PCT WO 94/14436)



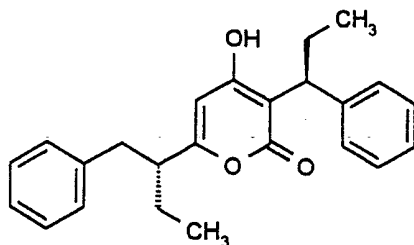
- 9.) (R)-N-tert-butyl-3-((2S,3S)-2-hydroxy-3-N-((R)-2-N-(isoquinolin-5-yloxyacetyl)amino-3-methylthiopropionyl)amino-4-phenylbutanoyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide (KNI 272 / Nippon Mining)



- 10.) {3-[(4-Amino-benzenesulfonyl)-isobutyl-amino]-1-benzyl-2-hydroxy-propyl}-carbamic acid tetrahydro-furan-3-yl-ester

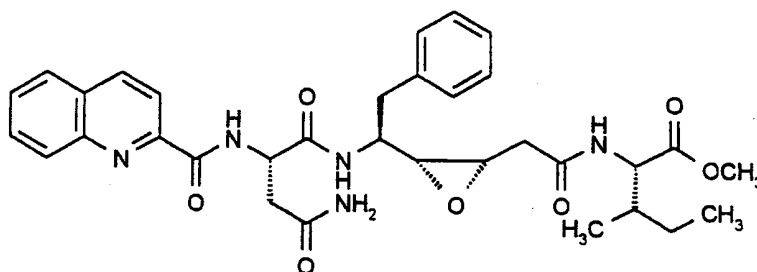


- 11.) (3S,6R)-3-(-ethylbenzyl)-6-(-ethylphenethyl)-4-hydroxy-2H-pyran-2-one (VB 11 478, PCT WO 94/11361)



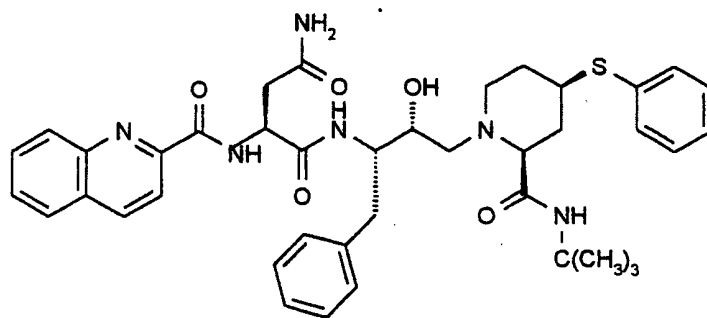
5

- 12.) N-[5-L-[N-(2-quinolinecarbonyl)-L-asparaginy]amino-(4R,3S)-epoxy-6-phenyl-hexanoyl]-isoleucine (EP 601 486 A)

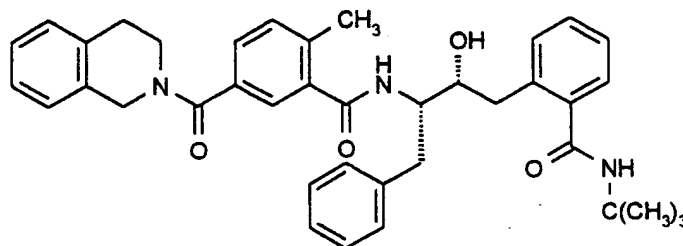


10

- 13.) N-tert. butyl-1-[2-(R)-hydroxy-4-phenyl]-3(S)-[[N-(2-quinolinylcarbonyl)asparaginy]amino]butyl-4(R)-(phenylthio)piperidin-2(S)-carboxamide (EP 560 268 A)

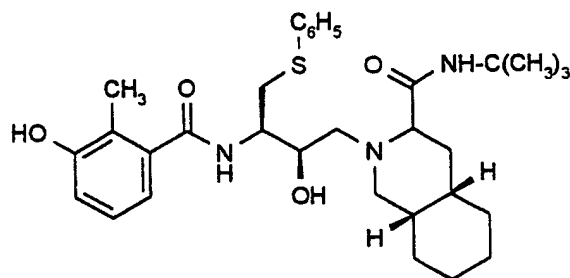


- 14.) [3'''S-(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-phenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-tert.butylcarbamido)phenyl]-pentyl-4'''-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (EP 609 625 A)



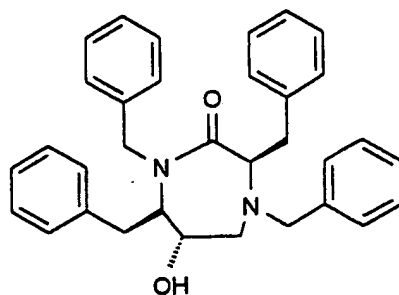
5

- 15.) 2-[2-Hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenylsulfanyl-butyl]-decahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid-tert.butylamide (AG 1343 Agouron Pharmaceuticals Inc., San Diego USA)



10

- 16.) 2H-1,4-Diazepin-2-one, hexahydro-6-hydroxy-1,3,4,7-tetrakis(phenyl-methyl)-, [3S'-(3.alpha., 6.beta., 7.beta.,)] (PCT WO 94/08977)



15

5. Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 enthaltend einen oder mehrere Reverse Transkriptaseinhibitoren aus der Gruppe Zidovudin (Retrovir) (AZT), Didanosin (DDI), Dideoxycytidin (DDC), Lamivudin (3-TC®), Stavudin (D4T), BW 935U83, BW 1592U89 und Efavirenz.
6. Verwendung der Nucleoside, der Proteaseinhibitoren und der Reverse Transkriptaseinhibitoren aus den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von HIV-Infektionen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 98/00197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/495 A61K31/70 A61K45/06 //(A61K31/70,A61K31:495)				
According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Y	EP 0 728 481 A (BAYER AG) 28 August 1996 see page 14, line 44 - page 15, line 34 ---	1-6		
Y	EP 0 657 166 A (HOECHST AG) 14 June 1995 cited in the application see claims 1-7 ---	1-6		
Y	EP 0 509 398 A (HOECHST AG) 21 October 1992 cited in the application see page 23, line 21-23; claims 1-9 --- -/--	1-6		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</td> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.			
* Special categories of cited documents :				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; border: none;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report			
1 May 1998	14/05/1998			
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Seegert, K			

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/EP 98/00197

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DE CLERCQ E. ET AL: "Knocking out human immunodeficiency virus through non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors used as single agents or in combinations: a paradigm for the cure of AIDS?" FARMACO (ITALY), vol. 50, no. 11, 1995, pages 735-747, XP000579600 see page 745 - page 746 -----</p>	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 98/00197

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0728481 A	28-08-96	DE 19506742 A	29-08-96
		AU 4561596 A	05-09-96
		CA 2170222 A	28-08-96
		CN 1141196 A	29-01-97
		CZ 9600578 A	11-09-96
		FI 960850 A	28-08-96
		HR 960070 A	31-10-97
		HU 9600455 A	30-12-96
		JP 8245392 A	24-09-96
		NO 960775 A	28-08-96
		PL 312908 A	02-09-96
		SK 25196 A	07-05-97
		<hr/>	
EP 0657166 A	14-06-95	DE 4342024 A	14-06-95
		AU 8042194 A	15-06-95
		CA 2137605 A	10-06-95
		CN 1108935 A	27-09-95
		HU 70037 A	28-09-95
		JP 7196511 A	01-08-95
		ZA 9409785 A	12-07-95
<hr/>			
EP 0509398 A	21-10-92	DE 4142322 A	01-07-93
		AU 654178 B	27-10-94
		AU 1485392 A	22-10-92
		CA 2065985 A	16-10-92
		JP 2718595 B	25-02-98
		JP 5148243 A	15-06-93
		MX 9201760 A	01-10-92
NZ 242346 A	22-12-94		
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00197

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K31/495 A61K31/70 A61K45/06 //(A61K31/70, A61K31:495)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 728 481 A (BAYER AG) 28. August 1996 siehe Seite 14, Zeile 44 - Seite 15, Zeile 34 ---	1-6
Y	EP 0 657 166 A (HOECHST AG) 14. Juni 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-7 ---	1-6
Y	EP 0 509 398 A (HOECHST AG) 21. Oktober 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 23, Zeile 21-23; Ansprüche 1-9 ---	1-6
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
1. Mai 1998		14/05/1998
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Seegert, K

3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00197

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DE CLERCQ E. ET AL: "Knocking out human immunodeficiency virus through non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors used as single agents or in combinations: a paradigm for the cure of AIDS?"</p> <p>FARMACO (ITALY), Bd. 50, Nr. 11, 1995, Seiten 735-747, XP000579600 siehe Seite 745 - Seite 746</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. des Aktenzeichen

PCT/EP 98/00197

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0728481 A	28-08-96	DE 19506742 A	29-08-96
		AU 4561596 A	05-09-96
		CA 2170222 A	28-08-96
		CN 1141196 A	29-01-97
		CZ 9600578 A	11-09-96
		FI 960850 A	28-08-96
		HR 960070 A	31-10-97
		HU 9600455 A	30-12-96
		JP 8245392 A	24-09-96
		NO 960775 A	28-08-96
		PL 312908 A	02-09-96
		SK 25196 A	07-05-97
		EP 0657166 A	14-06-95
AU 8042194 A	15-06-95		
CA 2137605 A	10-06-95		
CN 1108935 A	27-09-95		
HU 70037 A	28-09-95		
JP 7196511 A	01-08-95		
ZA 9409785 A	12-07-95		
EP 0509398 A	21-10-92	DE 4142322 A	01-07-93
		AU 654178 B	27-10-94
		AU 1485392 A	22-10-92
		CA 2065985 A	16-10-92
		JP 2718595 B	25-02-98
		JP 5148243 A	15-06-93
		MX 9201760 A	01-10-92
		NZ 242346 A	22-12-94